

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2025.02.018

3D 生物打印复合材料骨组织工程支架在骨缺损治疗中的应用

鲍勇钢¹ 综述 吴彬² 审校

(¹ 济宁医学院附属医院(临床医学院), 济宁 272013; ² 济宁医学院附属医院骨科, 济宁 272029)

摘要 骨缺损是创伤骨科中的一大挑战,通常由创伤、感染或肿瘤切除等因素引起,严重影响患者生活质量。随着 3D 生物打印技术的快速发展,复合材料在骨组织工程支架中的应用逐渐成为解决骨缺损问题的有效手段。通过 3D 打印技术,可以根据患者的个性化需求设计并打印定制化的骨组织支架,从而提高治疗的精度。复合材料的应用在提高支架的力学性能、生物相容性和降解速率方面具有显著优势。本文综述了不同复合材料在 3D 生物打印中的应用,分析了生物陶瓷、聚合物等材料的特点及其优缺点。尽管 3D 生物打印技术在骨缺损修复中展现了巨大潜力,但在打印精度、材料性能匹配和临床应用中仍面临诸多挑战。未来的研究将着重解决这些问题,推动 3D 生物打印技术在骨缺损治疗中的广泛应用。

关键词 3D 生物打印;复合材料;骨组织工程支架;骨缺损

中图分类号:R687 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2025)04-185-04

Application of 3D bioprinted composite material bone tissue engineering scaffolds in bone defect treatment

BAO Yonggang¹, WU Bin²

(¹ Affiliated Hospital of Jining Medical University (School of Clinical Medicine), Jining 272013, China;

² Department of Orthopedics, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272029, China)

Abstract: Bone defects are a major challenge in trauma orthopedics, often caused by factors such as trauma, infection, or tumor resection, significantly affecting patients' quality of life. With the rapid development of 3D bioprinting technology, the application of composite materials in bone tissue engineering scaffolds has gradually become an effective solution to bone defects. Through 3D printing technology, customized bone tissue scaffolds can be designed and printed according to the individual needs of patients, thus improving the precision of treatment. The application of composite materials offers significant advantages in improving the mechanical properties, biocompatibility, and degradation rate of scaffolds. This review summarizes the application of different composite materials in 3D bioprinting, analyzing the characteristics, advantages, and disadvantages of biomaterials such as bioceramics and polymers. Despite the great potential of 3D bioprinting technology in bone defect repair, challenges remain in printing precision, material performance matching, and clinical applications. Future research will focus on addressing these issues and promoting the widespread application of 3D bioprinting technology in bone defect treatment.

Keywords: 3D bioprinting; Composite materials; Bone tissue engineering scaffolds; Bone defects

随着骨折、感染及肿瘤等疾病发病率的上升,其继发的骨缺损随之增高^[1]。目前,骨缺损已成为创伤骨科临床诊疗中最大挑战之一^[2]。随着 3D 生物打印技术的快速发

展,复合材料在骨组织工程支架中的应用日益广泛,逐渐成为解决骨缺损问题的有效手段,为骨缺损患者带来了新的希望。在 3D 生物打印骨组织工程支架时,使用的生物墨水所选用的材料尤为重要。用单一材料打印的骨组织支架往往有性能上的局限性,而由多种材料组成的复合材料可以充分利用材料之间的互补作用,逐渐成为打印骨组织工程支架的首选耗材^[3]。本文将对 3D 生物打印复合材料骨组织工程支架在骨缺损治疗中的应用进行综述,分析其研究进展、技术挑战与发展前景。

[基金项目] 济宁医学院高层次科研项目培育计划立项项目 (JYGC2021FKJ016); 济宁市重点研发计划项目 (2021YXNS029, 2022YXNS129, 2024YXNS089)

[通信作者] 吴彬, Email: wb0902@163.com

1 骨缺损治疗的现状与挑战

骨缺损通常由创伤、感染或肿瘤切除引起,严重影响患者生活质量^[1]。传统治疗方法如自体骨移植、同种异体骨移植、骨水泥和骨组织工程支架各有局限^[4]。自体骨移植被誉为骨缺损修复的金标准^[5],自体骨移植虽然具有良好的生物相容性和促进骨愈合的能力,但手术过程复杂,存在创伤、感染等风险,并受到供骨部位的限制^[6]。与此类似,同种异体骨移植提供更多骨源,但可能引发免疫反应、感染等问题^[7]。骨水泥虽有抗感染和支撑作用,但其较低的力学强度和长愈合周期限制了应用^[8]。

在此背景下,骨组织工程支架作为新兴治疗方法逐渐成为骨缺损修复的研究方向。生物陶瓷材料如羟基磷灰石因与人体骨骼成分相似,被广泛应用于骨组织工程^[9]。其具备良好的生物相容性和机械强度,但降解速度较慢,影响新生骨生长。为解决这一问题,研究人员通常将羟基磷灰石与聚合物等生物材料复合,以提升其降解性和生物活性^[10]。随着 3D 生物打印技术的进步,定制的骨组织支架可以根据患者需求进行设计。复合材料的使用不仅弥补了单一材料的不足,还提高了骨缺损治疗效果^[11]。3D 打印技术为骨缺损修复提供了更高的个性化和精准度,成为治疗骨缺损的有前景方案。

2 3D 生物打印复合材料骨组织工程支架类型

2.1 基于生物陶瓷的复合材料骨组织工程支架

生物陶瓷分为生物惰性陶瓷(如氧化铝陶瓷、氧化锆陶瓷、碳素生物材料等)和生物活性陶瓷(如生物活性玻璃及玻璃陶瓷、磷酸钙生物活性陶瓷和磷酸三钙等),具有良好的机械特性和生物相容性,是与人类骨骼最相近的材料成分,与生物组织有优良的亲和性,研究骨组织工程支架的焦点是基于生物陶瓷的复合材料^[12]。Zhu 等^[13]开发了一种基于胺功能化铜掺杂介孔生物活性玻璃纳米颗粒和海藻酸二醛与明胶组成的水凝胶配方的多功能纳米复合生物墨水,适用于挤压生物打印。该墨水通过引入胺化颗粒和细胞黏附配体,提供可逆性的动态微环境,促进人骨肉瘤细胞和小鼠骨髓基质细胞的扩散。在未使用额外生长因子的情况下,打印的海藻酸二醛-明胶-铜掺杂介孔生物活性玻璃支架在体外促进了小鼠原代骨髓基质干细胞的成骨分化和血管生成,具有良好的流变性能、形状保真度和结构稳定性。Touya 等^[14]则使用 CE 认证的 BioRoot RCS 作为矿物添加剂,加入乳酸菌相容的富胶原油墨,开发出一种固化的硅酸三钙基生物墨水。这种生物墨水在体外展示了良好的细胞相容性,显著促进了细胞运动,并加速了早期的成骨分化反应,为骨组织工程提供了新的材料选择。

生物陶瓷虽然具有良好的机械特性和生物相容性,但其脆性也相对较高,具有高强度、低弹性模量、优异的耐腐蚀性和良好的生物相容性的金属的加入使其成为复合材料

骨组织工程支架的良好选择^[15]。将 3D 生物打印技术与原位生长方法相结合,可制备一种新型的金属-有机框架 Cu-TCPP 纳米片界面结构的 β -磷酸三钙支架 (Cu-TCPP-TCP)^[16]。在近红外光照射下,Cu-TCPP-TCP 支架展现出良好的光热性能,通过释放热能有效杀死骨肉瘤细胞。体外研究表明,Cu-TCPP-TCP 支架能够支持人骨髓基质细胞和人脐静脉内皮细胞的附着,且显著促进成骨分化和血管分化相关基因的表达。将该支架植入兔骨缺损模型中,能够有效促进骨再生。因此,Cu-TCPP-TCP 支架结合了光热性能、成骨活性和血管生成活性,为同时治疗骨肿瘤和修复骨缺损提供了新的生物材料方向。

2.2 基于聚合材料的复合材料骨组织工程支架

3D 生物打印聚合材料主要有聚乳酸、聚丁酸、聚乙二醇和聚己内酯等,具有良好的生物降解性和生物相容性,最重要的特点是其可以定制,但是其力学和结构稳定性相对较差^[17]。Wang 等^[18]制备了一种负载骨形态发生蛋白-2 的聚乳酸-羟基乙酸共聚物纳米粒子和海藻酸盐组成的生物墨水。载骨形态发生蛋白-2 的 PLGA 纳米粒子在体外持续释放 BMP-2 长达两周,显著促进了间充质干细胞的成骨,表现为钙沉积增加、碱性磷酸酶活性和成骨标志物的基因表达。该生物墨水具有良好的可打印性、稳定性和成骨诱导能力,在细胞打印和骨组织工程中具有广泛的应用潜力。Alcala-Orozco 等^[19]开发了一种由氢氧化镁纳米颗粒和聚己内酯热塑性塑料组成的 (Mg-PCL) 纳米复合生物墨水。在实验中,当镁含量为 20 wt% 时,Mg-PCL 能够高保真地打印,并在结构内部产生 30%~400% 的机械增强。通过加速降解实验,Mg-PCL 显示出较标准聚己内酯更快的降解速度,这对体内植入和骨再生具有积极影响。该材料通过提高碱性磷酸酶/脱氧核糖核酸水平和茜素红钙染色,促进了 MSCs 的成骨分化和骨基质沉积。该研究表明,镁基纳米复合生物墨水在 3D 打印骨再生支架中具有优越的力学稳定性和生物活性,展示了其在骨组织再生中的潜力。

2.3 生物陶瓷与聚合材料复合材料骨组织工程支架

聚合材料与生物陶瓷构成的复合材料结合了二者优点,是骨组织再生的理想支架材料^[20]。Zhao 等^[21]将羧甲基壳聚糖和无定形磷酸钙结合,制备了 CMCh-ACP 复合纳米颗粒水凝胶。该水凝胶具有良好的生物相容性,能够有效支持间充质干细胞的增殖和细胞黏附。在增强 BMP9 诱导的成骨分化的同时,CMCh-ACP 水凝胶本身也具有骨诱导作用,能在体外促进 MSCs 表达成骨调节因子和骨标志物。CMCh-ACP 支架显著提高了 BMP9 诱导的体内成骨效率和成熟度,并有效抑制了长期异位成骨过程中的骨吸收,显示了其作为新型支架的潜力,用于骨祖细胞和骨组织再生。Wenz 等^[22]开发了一种基于甲基丙烯酸酯明胶和甲基丙烯酸酯透明质酸的聚合物溶液,并用 5 wt% 的羟基磷灰石颗粒修饰。该生物墨水表现出良好的可打印性,打印的

网格结构具有优良的完整性,适合用于微挤压生物打印构建三维几何形状。此外,该生物墨水对骨基质的发育和重塑有显著的促进作用,证明了其作为骨生物打印材料的优良性能,具有广泛的应用潜力。

综上所述,不同材料在骨组织工程支架中的应用各有优缺点,因此,复合材料的应用成为目前骨组织工程支架设计的主要方向,通过材料的合理组合,能够克服单一材料的不足,提供更为理想的治疗效果。

3 3D 生物打印复合材料骨组织工程支架在骨缺损治疗的应用

3D 打印复合材料骨组织工程支架在骨缺损治疗的成功应用日益增多。Liu 等^[23]研究了一种由大鼠骨髓间充质干细胞、纳米硅、明胶和海藻酸盐组成的仿生纳米复合生物墨水。在未添加骨诱导因子的情况下,纳米硅显著提高了支架的可打印性和机械强度,并促进了骨髓间充质干细胞的成骨分化。在大鼠 8mm 骨缺损模型中,3D 打印的纳米复合支架相比未添加纳米硅或细胞的支架,显著促进了颅骨缺损的愈合,并减少了不良反应,展现了其在骨缺损修复中的潜力。另外,Ahlfeld 等^[24]开发了一种双相支架,包含负载血管内皮生长因子的海藻酸盐/结冷胶水凝胶和磷酸钙骨水泥。该支架能够促进大鼠间充质基质细胞的生长与成骨分化,持续释放的血管内皮生长因子有效刺激内皮细胞增殖并促进血管生成。在大鼠股骨缺损模型中,12 周后,植入的支架显著促进了新生骨组织的形成,缺损面积大幅缩小。磷酸钙骨水泥增强了骨传导性,海藻酸盐/结冷胶水凝胶释放的血管内皮生长因子促进了血管化,为 3D 生物打印治疗骨缺损提供了新的治疗方案。

3D 打印复合材料骨组织工程支架在骨缺损治疗中的发展前景十分广阔,但在复合材料中生长因子的递送和复合材料构成的多细胞球体仍需不断探索。Moncal 等^[25]研究了一种负载质粒 DNA 的成骨生物墨水,在手术环境下对活体进行生物打印,直接将基因激活的基质递送至颅颌面缺损部位。通过将血小板衍生生长因子-B 编码的质粒 DNA 和壳聚糖纳米颗粒结合,实现了可控共释放。在体外,血小板衍生生长因子-B 在 10d 内快速释放,而骨形态发生蛋白-2 则在 5 周内持续释放。术中生物打印的受控释放 DNA,在 6 周内促进了 40% 的骨组织形成和 90% 的骨覆盖面积,而对比组仅有 10% 的新生骨组织。该研究表明,在术中生物打印结构中加入生长因子递送系统,可能成为增强颅脑损伤患者骨再生的一种有效方法。Zhang 等^[26]利用细胞混合矿物油,在负载人脂肪干细胞的生物打印支架之间加入内皮细胞球体,研究其在大鼠乳突闭塞模型中的骨形成。内皮细胞球体促进了内皮细胞与干细胞的交互,增强了成骨和血管生成相关基因的表达。相比正常生物打印结构,添加内皮细胞球体的支架在体内表现出更强的新骨形成和血管发育,显示出作为骨组织工程材料的潜力。

4 3D 生物打印骨组织工程支架在临床应用中的

挑战与局限性

尽管 3D 生物打印技术在骨组织工程支架的设计与应用中取得了显著进展,但在临床应用中仍面临多个挑战。首先,打印精度和规模是关键问题,尽管现有技术能精准打印复杂结构,但在大规模打印时,如何确保支架能够准确匹配患者的解剖结构仍然是难题^[27]。其次,材料选择和性能匹配也是挑战,尤其是在平衡降解速率、力学强度和细胞生长支持性方面^[28]。虽然复合材料在力学性能和生物相容性上有所突破,但许多生物材料在临床应用中的安全性和长期效果仍缺乏充分验证,影响了其推广。

此外,个性化治疗需求仍需进一步研究支持,如何根据患者的骨缺损类型和病理特征定制支架,仍面临技术难题。最后,3D 生物打印技术的多学科特性要求更为严格的伦理和法规标准,以确保其临床应用的安全性和有效性。总之,尽管 3D 生物打印在骨组织工程中具有巨大潜力,但要实现其广泛临床应用,还需解决上述一系列问题。

5 小结与展望

3D 生物打印复合材料骨组织工程支架为骨缺损的治疗提供了有前景的平台,突破了单一材料的局限性,具备了更优异的理化性能和生物活性。尽管如此,3D 生物打印技术仍面临一些挑战,如何实现个性化设计,并提高打印精度和大规模应用的可行性,将是未来研究的关键方向。

展望未来,3D 生物打印复合材料骨组织工程支架将在临床治疗中发挥越来越重要的作用。未来的研究将进一步探索新的复合材料组合、优化生物活性因子的递送系统,以及提高支架的生物力学性能,推动 3D 生物打印技术在骨缺损修复中的广泛应用。随着技术的不断成熟,3D 生物打印将为骨科临床带来更精准、更高效的治疗方案,推动骨组织工程的发展。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Heng BC, Bai Y, Li X, et al. Electroactive biomaterials for facilitating bone defect repair under pathological conditions[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10 (2): e2204502. DOI: 10. 1002/adv. 202204502.
- [2] Li Q, Yu H, Zhao F, et al. 3D Printing of microenvironment-specific bioinspired and exosome-reinforced hydrogel scaffolds for efficient cartilage and subchondral bone regeneration[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10 (26): e2303650. DOI: 10. 1002/adv. 2023036.
- [3] Cohn N, Bradtmüller H, Zanotto E, et al. Novel organic-inorganic nanocomposite hybrids based on bioactive glass nanoparticles and their enhanced osteoinductive properties[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(4): 140482. DOI: 10. 3390/biom14040482.
- [4] Wu J, Li F, Yu P, et al. Transcriptomic and cellular decoding of scaffolds-induced suture mesenchyme regeneration[J]. *Int J Oral*

- Sci, 2024, 16(1):33. DOI:10.1038/s41368-024-00295-y.
- [5] Wang R, Zha X, Chen J, et al. Hierarchical composite scaffold with deferoxamine delivery system to promote bone regeneration via optimizing angiogenesis [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(29):e2304232. DOI:10.1002/adhm.202304232.
- [6] Atsuta I, Mizokami T, Jinno Y, et al. Synergistic effect of carbonate apatite and autogenous bone on osteogenesis [J]. *Materials (Basel)*, 2022, 15(22):8100. DOI:10.3390/ma15228100.
- [7] Chen S, Cheng D, Bao W, et al. Polydopamine-functionalized strontium alginate/hydroxyapatite composite microhydrogel loaded with vascular endothelial growth factor promotes bone formation and angiogenesis [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(4):4462-4477. DOI:10.1021/acsami.3c16822.
- [8] Chen J, Yu L, Gao T, et al. Nanofiber-induced hierarchically-porous magnesium phosphate bone cements accelerate bone regeneration by inhibiting Notch signaling [J]. *Bioact Mater*, 2024, 37:459-476. DOI:10.1016/j.bioactmat.2024.03.021.
- [9] Palai D, De A, Prasad PS, et al. Feasibility insights of the green-assisted calcium-phosphate coating on biodegradable zinc alloys for biomedical application: in vitro and in vivo studies [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2024, 16(19):24274-24294. DOI:10.1021/acsami.4c02540.
- [10] Aaddouz M, Azzaoui K, Sabbahi R, et al. Cheminformatics-based design and synthesis of hydroxyapatite/collagen nanocomposites for biomedical applications [J]. *Polymers (Basel)*, 2023, 16(1):85. DOI:10.3390/polym16010085.
- [11] 苏鹏, 孟纯阳. 3D 打印技术在脊柱肿瘤诊疗中的应用 [J]. *济宁医学院学报*, 2019, 42(6):436-440. DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2019.06.014.
- [12] Hayashi K, Kishida R, Tsuchiya A, et al. Transformable carbonate apatite chains as a novel type of bone graft [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(12):e2303245. DOI:10.1002/adhm.202303245.
- [13] Zhu H, Monavari M, Zheng K, et al. 3D bioprinting of multifunctional dynamic nanocomposite bioinks incorporating Cu-doped mesoporous bioactive glass nanoparticles for bone tissue engineering [J]. *Small*, 2022, 18(12):e2104996. DOI:10.1002/smll.202104996.
- [14] Touya N, Devun M, Handschin C, et al. In vitro and in vivo characterization of a novel tricalcium silicate-based ink for bone regeneration using laser-assisted bioprinting [J]. *Biofabrication*, 2022, 14(2). DOI:10.1088/1758-5090/ac584b.
- [15] Liu Z, Wang T, Zhang L, et al. Metal-phenolic networks-reinforced extracellular matrix scaffold for bone regeneration via combining radical-scavenging and photo-responsive regulation of microenvironment [J]. *Adv Healthc Mater*, 2024, 13(15):e2304158. DOI:10.1002/adhm.202304158.
- [16] Dang W, Ma B, Li B, et al. 3D printing of metal-organic framework nanosheets-structured scaffolds with tumor therapy and bone construction [J]. *Biofabrication*, 2020, 12(2):025005. DOI:10.1088/1758-5090/ab5ae3.
- [17] Khanmohammadi M, Volpi M, Walejewska E, et al. Printing of 3D biomimetic structures for the study of bone metastasis: A review [J]. *Acta Biomater*, 2024, 178:24-40. DOI:10.1016/j.actbio.2024.02.046.
- [18] Wang Z, Yin C, Gao Y, et al. Corrigendum to 'Novel functionalized selenium nanowires as antibiotic adjuvants in multiple ways to overcome drug resistance of multidrug-resistant bacteria' *Biomater Adv.*, 2022, 137, 212815, DOI:10.1016/j.bioadv.2022.212815 [J]. *Biomater Adv*, 2023, 153:213541. DOI:10.1016/j.bioadv.2023.213541.
- [19] Alcalá-Orozco CR, Mutreja I, Cui X, et al. Hybrid biofabrication of 3D osteoconductive constructs comprising Mg-based nanocomposites and cell-laden bioinks for bone repair [J]. *Bone*, 2022, 154:116198. DOI:10.1016/j.bone.2021.116198.
- [20] Ege D, Lu HH, Boccaccini AR. Bioactive glass and silica particles for skeletal and cardiac muscle tissue regeneration [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2024, 30(4):448-461. DOI:10.1089/ten.TEB.2023.0277.
- [21] Zhao C, Qazvini NT, Sadati M, et al. A pH-triggered, self-assembled, and bioprintable hybrid hydrogel scaffold for mesenchymal stem cell based bone tissue engineering [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(9):8749-8762. DOI:10.1021/acsami.8b19094.
- [22] Wenz A, Borchers K, Tovar G, et al. Bone matrix production in hydroxyapatite-modified hydrogels suitable for bone bioprinting [J]. *Biofabrication*, 2017, 9(4):044103. DOI:10.1088/1758-5090/aa91ec.
- [23] Liu B, Li J, Lei X, et al. 3D-bioprinted functional and biomimetic hydrogel scaffolds incorporated with nanosilicates to promote bone healing in rat calvarial defect model [J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2020, 112:110905. DOI:10.1016/j.msec.2020.110905.
- [24] Ahlfeld T, Schuster FP, Förster Y, et al. 3D plotted biphasic bone scaffolds for growth factor delivery; biological characterization in vitro and in vivo [J]. *Adv Healthc Mater*, 2019, 8(7):e1801512. DOI:10.1002/adhm.201801512.
- [25] Moncal KK, Tigli Aydın RS, Godzik KP, et al. Controlled Co-delivery of pPDGF-B and pBMP-2 from intraoperatively bioprinted bone constructs improves the repair of calvarial defects in rats [J]. *Biomaterials*, 2022, 281:121333. DOI:10.1016/j.biomaterials.2021.121333.
- [26] Zhang J, Eyişoylu H, Qin XH, et al. 3D bioprinting of graphene oxide-incorporated cell-laden bone mimicking scaffolds for promoting scaffold fidelity, osteogenic differentiation and mineralization [J]. *Acta Biomater*, 2021, 121:637-652. DOI:10.1016/j.actbio.2020.12.026.
- [27] Zhang Z, Zhou X, Fang Y, et al. AI-driven 3D bioprinting for regenerative medicine: from bench to bedside [J]. *Bioact Mater*, 2025, 45:201-230. DOI:10.1016/j.bioactmat.2024.11.021.
- [28] Günther D, Bergerbit C, Marssee A, et al. Synergizing bioprinting and 3D cell culture to enhance tissue formation in printed synthetic constructs [J]. *Biofabrication*, 2025, 17(2):529-539. DOI:10.1088/1758-5090/adae37.

(收稿日期 2024-03-21)

(本文编辑:石俊强)